

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

JOSTARNDT, Hans-Dieter
Eupener Strasse 266
D-52076 Aachen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 28 November 2000 (28.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ACFZJ4903PWO	
International application No. PCT/DE00/01485	International filing date (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address KISELEV, Valeri Einsteinstrasse 3 D-52428 Jülich Germany	State of Nationality BY	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address KISELEV, Valeri Kartäuserstrasse 134 79102 Freiburg Germany	State of Nationality BY	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dorothee Mülhausen
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 05 January 2001 (05.01.01)	
International application No. PCT/DE00/01485	Applicant's or agent's file reference ACFZJ4903PWO
International filing date (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)	Priority date (day/month/year) 22 May 1999 (22.05.99)
Applicant KISELEV, Valeri et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

14 November 2000 (14.11.00)

☐

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was☐

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. Forax Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

10/019370
531 Rec'd PCT/ 13 NOV 2001

COMPUTER
FOR ANALYZING DATA
FROM MEASUREMENTS OF
NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE,
NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE
TOMOGRAPH PROVIDED
WITH SAID COMPUTER,
AND METHOD FOR ANALYZING
DATA FROM MEASUREMENTS
OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

Valeri Kiselev
Stefan Wiese
-and-
Stefan Posse

ENGLISH TRANSLATION
OF
INTERNATIONAL APPLICATION

PCT/DE00/01485 IFD: -May 11, 2000-

-with-

Two (2) Sheets of Drawings

AC FZJ 4903 (JT-8) (7777*8)

"Express Mail" mailing label
number ET481431503

Date of Deposit
-NOVEMBER 14, 2001-

I hereby certify that this paper or fee is
being deposited with the United States Postal
Service "Express Mail Post Office to
Addressee" service under 37CFR 1.10 on the
date indicated above and is addressed to Box
PCT, Commissioner for Patents,
Washington, D.C. 20231

-Carrie A. McPherson-
(Typed or printed name of person mailing
paper or fee)

(Signature of person mailing paper or fee)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts ACFZJ4903PW0	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 01485	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/05/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/05/1999
Anmelder FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 2

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01R33/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01R

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

INSPEC, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GLOVER G H ET AL: "Decomposition of inflow and blood oxygen level-dependent (BOLD) effects with dual-echo spiral gradient-recalled echo (GRE) fMRI" MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, MARCH 1996, WILLIAMS & WILKINS, USA, Bd. 35, Nr. 3, Seiten 299-308, XP002147864 ISSN: 0740-3194 Chapter: THEORY	1-9
X	US 5 771 893 A (CALDERON ARTURO ET AL) 30. Juni 1998 (1998-06-30) Spalte 7, Zeile 40 -Spalte 8, Zeile 17	1-6
X	EP 0 871 038 A (UNIV PENNSYLVANIA) 14. Oktober 1998 (1998-10-14) Seite 3, Zeile 51 -Seite 6, Zeile 41	1
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diot, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>S. POSSE: "Single Shot T2*- sensitive Spectroscopic Imaging increases fMRI Sensitivity. "</p> <p>PROCEEDINGS INTERNATIONAL SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE. 6TH MEETING, Bd. 1, Seite 299 XP002147865 SYDNEY AUSTRALIA APRIL 18-24, 1998. in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1
A	<p>P. PURDON : "fMRI Noise Variability Across Subjects and Trials."</p> <p>PROCEEDINGS INTERNATIONAL SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE. 6TH MEETING, Seite 253 XP002147866 SYDNEY, AUSTRALIA APRIL 18 - 24, 1998. in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1
A	<p>GATI J S ET AL: "Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue"</p> <p>MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, AUG. 1997, WILLIAMS & WILKINS, USA, Bd. 38, Nr. 2, Seiten 296-302, XP002147867 ISSN: 0740-3194 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1
A	<p>LEBON V ET AL: "Simultaneous measurement of perfusion and oxygenation changes using a multiple gradient-echo sequence: application to human muscle study"</p> <p>MAGNETIC RESONANCE IMAGING, SEPT. 1998, ELSEVIER, USA, Bd. 16, Nr. 7, Seiten 721-729, XP000912141 ISSN: 0730-725X das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1
X	<p>US 5 459 400 A (MOONEN CHRIT T W) 17. Oktober 1995 (1995-10-17) Spalte 5, Zeile 54 -Spalte 7, Zeile 63</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>QING X YANG ET AL: "MULTI-GRADIENT ECHO WITH SUSCEPTIBILITY INHOMOGENEITY COMPENSATION (MGESIC): DEMONSTRATION OF FMRI IN THE OLFACTORY CORTEX AT 3.0 T" MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE,US,ACADEMIC PRESS, DULUTH, MN, Bd. 37, Nr. 3, 1. März 1997 (1997-03-01), Seiten 331-335, XP000682113 ISSN: 0740-3194 das ganze Dokument -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01485

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5771893	A	30-06-1998	JP 8071058 A	19-03-1996
			DE 19532901 A	07-03-1996
EP 0871038	A	14-10-1998	US 5860921 A	19-01-1999
			JP 11000322 A	06-01-1999
US 5459400	A	17-10-1995	US 5300886 A	05-04-1994
			AT 169122 T	15-08-1998
			AU 3730793 A	13-09-1993
			CA 2131018 A	02-09-1993
			DE 69320032 D	03-09-1998
			DE 69320032 T	21-01-1999
			EP 0628171 A	14-12-1994
			ES 2118942 T	01-10-1998
			JP 7506984 T	03-08-1995
			WO 9317352 A	02-09-1993

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 17 AUG 2001

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts ACFZJ4903PWO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01485	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01R33/56		
Anmelder FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH		



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 22 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Skalla, J Tel. Nr. +49 89 2399 2252 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-18 eingegangen am 29/06/2001 mit Schreiben vom 27/06/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-13 eingegangen am 29/06/2001 mit Schreiben vom 27/06/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01485

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

1. Zitierte Dokumente

Auf folgende im internationalen Recherchenbericht zitierte Dokumente wird im folgenden Bezug genommen:

D1: Glover G. H. et al.: "Decomposition of Inflow and Blood Oxygen Level-Dependent (BOLD) Effects with Dual-Echo Spiral Gradient-Recalled Echo (GRE) fMRI"; MRM 35:299-308 (1996);

D2: US-A-5 771 893.

Das folgende im internationalen Recherchenbericht nicht genannte Dokument wurde im Rahmen des Prüfungsverfahrens neu eingeführt.

D4: Speck O. et al.: "Functional Imaging by I_0 and T_2^* -Parameter Mapping Using Multi-Image EPI", MRM 40:243-248 (1998).

2. Bemerkungen zu Punkt V

2.1 Neuheit (Art. 33(2) PCT) der Ansprüche 1-13:

Ein Verfahren zur Ermittlung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanz mit der im charakterisierenden Teil des Anspruchs 1 definierten Auswertung ist aus dem Stand der Technik nicht bekannt. Folglich ist Anspruch 1 neu, ebenso die übrigen Ansprüche 2-13, welche nur zusätzliche Merkmale definieren.

2.2 Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT) der Ansprüche 1-13:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanz.

Dokument D4 kann als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden. Es offenbart ein Verfahren zur funktionellen MR-Bildgebung. Gemäß D1, erster Absatz in der linken Spalte auf Seite 245, wird eine Korrelationsanalyse von Bildern zu verschiedenen TEs vorgenommen. Die Aufnahme der Signale wird zur Aufzeichnung des Relaxationsverhaltens in äquidistanten Zeitabständen verwendet. Dabei wird von den aufgenommen Signalen eine "Grundlinie" subtrahiert, welche in der Regel nicht von TE abhängt. D.h. es erfolgt eine Separation in Signalanteile mit einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von der Echozeit. Ein Signalanteil gibt das

Relaxationsverhalten (T_2^* -Effekte wider), siehe die Abb. 6 aus D4.

Es ist ein Nachteil des Verfahrens aus D4, daß eine Korrelationsanalyse mit einer Referenzfunktion erfolgt.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein dazu alternatives Verfahren bereitzustellen, welches einen zeitlichen Kontrastverlauf wiedergeben kann, ohne eine Korrelationsanalyse mit einer aus einem Paradigma abgeleiteten Funktion durchzuführen.

Dies wird, sofern der Anspruch 1 verstanden werden kann (siehe die Bemerkungen zu Punkt VIII) durch die zeitliche Mittelung der zu bestimmten Echozeiten T_E gehörenden Signalen für mehrere Repetitionszeiten erreicht, wobei das über die verschiedenen Repetitionszeiten gemittelte Signal durch einen monoexponentiellen Zerfall mit Relaxationszeit T_2^* approximiert wird und daraus die Standardabweichung dieser Relaxationszeit in bezug auf die Relaxationszeit in Abhängigkeit von der Echozeit ermittelt wird.

Diese Merkmale sind durch den recherchierten Stand der Technik nicht nahegelegt. Folglich ist Anspruch 1 erfinderisch, ebenso die Ansprüche 2-13, welche nur zusätzliche Merkmale definieren.

Zu den Dokumenten D1 und D2 ist folgendes angemerkt:

Dokument D1 offenbart ein Verfahren zur funktionellen Bildgebung, in welchem in einem Gradientenecho-Experiment zwei aufeinanderfolgende Echos ausgewertet werden, siehe den Abschnitt "Decomposition" auf S. 300. Damit wird eine Trennung von R_1^* und R_2^* -Effekten möglich. Diese weisen eine unterschiedliche Abhängigkeit von der Echozeit auf, siehe z.B. die linke Spalte auf S. 300: das empfangene Signal wird von beiden Relaxationsmechanismen beeinflusst, wobei es einen Anteil gibt, der von der longitudinalen, und einen, der von der transversalen Relaxationszeit abhängt. Beide Anteile werden durch das angegebene Verfahren separiert. Insbesondere läßt sich über zwei aufeinanderfolgende Echos ein zeitlicher Kontrastverlauf rekonstruieren, der die zeitliche Änderung der transversalen Relaxationszeit widerspiegelt. Eine Mittelung von Signalen mit Anpassung eines exponentiellen Relaxationsverlaufs entsprechend der vorliegenden Erfindung ist nicht nahegelegt.

Auch in dem Verfahren aus Dokument D2 erfolgt eine Differenzierung von Effekten, die eine unterschiedliche Abhängigkeit von der Spinechozeit aufweisen, siehe D2, Sp. 7, Z. 53-63. Bilder mit T_2^* -Kontrast werden mittels des letzten von drei aufeinanderfolgenden Echos aufgenommen, siehe Abb. 2. Die in den Zeilen 15-20 des vorliegenden Anspruchs 1 genannten Merkmale sind auch durch D2 nicht nahegelegt.

2.3 Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT):

Der Gegenstand aller Ansprüche ist industriell anwendbar, insbesondere zur Erfassung von Deoxyhämoglobinkonzentrationsänderungen bei Messungen des Blutflusses.

3. Bemerkungen zu Punkt VII

3.1 Die Beschreibung ist nicht im Einklang mit den geänderten Ansprüchen (Regel 5.1 a) iii) PCT). So werden auf Seite 1 ein "Computer zur Auswertung von Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz" und ein Kernresonanztomograph als Teile der Erfindung genannt, die jedoch gemäß der vorliegenden Ansprüche auf ein Verfahren beschränkt ist.

Insbesondere ist die Darlegung der Erfindung auf den Seiten 4, Z. 31 - S. 9, Z. 11 nicht im Einklang mit der Definition in den Ansprüchen.

3.2 Zieht man D4 als nächstliegenden Stand der Technik heran, ist die Erfindung gemäß Anspruch 1 nicht korrekt gegenüber D4 abgegrenzt. Da es sich jedoch um eine Kombination von Verfahrensschritten handelt, die insbesondere in bezug auf die Signalrepetition und anschließende Mittelung eine bestimmte zeitliche Abfolge ergeben, erscheint eine zweiteilige Form nicht angebracht.

3.3 Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT wird in der Beschreibung weder der in dem Dokument D4 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

4. Bemerkungen zu Punkt VIII

4.1 Der Ausdruck ΔT_2^* in Anspruch 1 ist nicht definiert. Gemäß Seite 13, erster Absatz, scheint er mit Änderungen der transversalen Relaxationszeit mit der Bildwiederholzeit

aufeinanderfolgender Bildaufnahmesequenzen zusammenzuhängen.

Es ist außerdem nicht definiert, welche transversale Relaxationszeit für die Bildung des Quotienten verwendet wird.

Um einen Vergleich des Anspruchs mit dem Stand der Technik vornehmen zu können, wird davon ausgegangen, *daß die im zeitlichen Abstand TR wiederholten Daten für jede Echozeit TE gemittelt werden, daß eine monoexponentielle Relaxation für das gemittelte Signal angenommen wird und $\sigma(\Delta T_2^*)$ der von der Spinechozeit abhängigen Standardabweichung der transversalen Relaxationszeit T_2^* für diese Relaxation entspricht.* Diese Interpretation stützt sich auf die Beschreibung der S. 13.

Insbesondere ist Gleichung [1] das offensichtliche Ergebnis einer Fehleranalyse des exponentiellen Zerfalls für den Fall, daß die in den einzelnen Parametern auftretenden Fehler unkorreliert sind. Deshalb erscheint auch die Bezeichnung " $\sigma(\Delta T_2^*)$ " mißverständlich, da sie nicht die Standardabweichung einer Änderung, sondern tatsächlich die Standardabweichung der Relaxationszeit des gemittelten Signals darstellt.

4.2 Anspruch 7 definiert nicht, worum es sich bei den Größen S_0 und g handelt. Der Begriff "Startintensität" hat keine klare Bedeutung.

In den Definitionen der Ansprüche 6 und 7 ist nicht festgehalten, inwieweit das definierte Signal bzw. die Formel mit den Anteilen zusammenhängen, die sich aus der in Anspruch 1 definierten Zerlegung ergeben.

4.3 Anspruch 12 erwähnt zahlreiche Parameter ($\sigma(\dots)$, ΔS_0 , S_0 , g), welche nicht in allen möglichen Kombinationen von Ansprüchen, auf die sich die Ansprüche 11 und 12 rückbeziehen, definiert sind.

Computer zur Auswertung von Daten aus Messungen von
kernmagnetischer Resonanz, mit dem Computer ausgestatteter
Kernresonanztomograph sowie Verfahren zum Auswerten von Daten
5 aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz

Beschreibung:

10 Die Erfindung betrifft einen Computer zur Auswertung von
Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz, wobei die
Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten.

Die Erfindung betrifft ferner einen Kernresonanztomographen
15 und ein Verfahren zum Auswerten von Daten aus Messungen von
kernmagnetischer Resonanz, wobei wenigstens ein
Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird.

Die kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance -
20 NMR) wird dazu eingesetzt, ein Kontrastbild eines Objekts
oder eine spektroskopische Information über eine Substanz zu
erhalten. Magnetresonanz-Bildgebung (Magnetic Resonance
Imaging - MRI) und Magnetresonanzspektroskopie (Magnetic
Resonance Spectroscopy - MRS) machen es möglich, eine
25 regionale Hämodynamik mit Veränderungen in Blutvolumina und
Blutzuständen sowie Änderungen des Stoffwechsels in vivo in
Abhängigkeit von einer Gehirnaktivität zu untersuchen, siehe:
S. Posse et. al.: Functional Magnetic Resonance Studies of
Brain Activation; Seminars in Clinical Neuropsychiatry, Vol.
30 1, No 1, 1996; p. 76-88.

Insbesondere in der medizinischen Forschung besteht ein
Bedürfnis, Informationen über die Gehirnaktivität mittels

Messungen von Blutfluss oder Deoxyhämoglobinkonzentrationsänderungen zu erlangen. Die neuronale Aktivierung äußert sich in einer Zunahme des Blutflusses in aktivierten Gehirnarealen, wobei es zu einer Abnahme der Deoxyhämoglobinkonzentration kommt.

Deoxyhämoglobin (DOH) ist ein paramagnetischer Stoff, welcher die Magnetfeldhomogenität verringert und damit die Signalrelaxation beschleunigt. Sinkt die DOH-Konzentration aufgrund einer einen Blutfluss auslösenden Gehirnaktivität, so wird die Signalrelaxation in den aktiven Arealen des Gehirns moduliert. Angeregt werden in erster Linie die Protonen des Wasserstoffes im Wasser. Eine Lokalisation von Gehirnaktivität wird ermöglicht, indem eine Untersuchung mit funktionalen NMR-Methoden angewendet wird, welche das NMR-Signal mit einer Zeitverzögerung (Echo-Zeit) messen. Dies wird auch als susceptibilitätsempfindliche Messung bezeichnet. Der biologische Wirkmechanismus ist in der Literatur unter dem Namen BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependence - Effekt) bekannt und führt bei susceptibilitätsempfindlichen magnetischen Resonanzmessungen bei einer Feldstärke eines statischen Magnetfeldes von zum Beispiel 1,5 Tesla bis zu ca. 10%igen Schwankungen der Bildhelligkeit in aktivierten Hirnregionen. Anstelle des endogenen Kontrastmittels DOH können auch andere Kontrastmittel treten, die eine Änderung in der Suszeptibilität hervorrufen. Durch NMR-Bildgebungsmethoden werden Schichten oder Volumina selektiert, die unter dem geeigneten Einstrahlen von Hochfrequenzimpulsen und dem Anlegen von magnetischen Gradientenfeldern ein Messsignal liefern, welches digitalisiert und in einem zwei- oder dreidimensionalen Feld im Messcomputer gespeichert wird.

Aus den aufgenommenen Rohdaten wird durch eine zwei- oder

mehrdimensionale Fourier-Transformation die gewünschte Bildinformation gewonnen (rekonstruiert).

Ein rekonstruiertes Schichtbild besteht aus Pixeln (= Picture element = Bildelement), ein Volumendatensatz aus Voxeln (= Volume element = Volumenelement). Ein Pixel ist ein zweidimensionales Bildelement, beispielsweise ein Quadrat. Das Bild ist aus den Pixeln zusammengesetzt. Ein Voxel ist ein dreidimensionales Volumenelement, beispielsweise ein Quader, der - meßtechnisch bedingt - keine scharfen Grenzen aufweist. Die Abmessungen eines Pixels liegen in der Größenordnung von 1mm^2 , die eines Voxels von 1mm^3 . Die Geometrien und Ausdehnungen können variabel sein.

Da aus experimentellen Gründen bei Schichtbildern niemals von einer streng zweidimensionalen Ebene ausgegangen werden kann, wird häufig auch hier der Begriff Voxel verwendet, welcher berücksichtigt, dass die Bildebenen eine Ausdehnung in die dritte Dimension haben.

Durch Vergleich des gemessenen Signalverlaufs in jedem Pixel mit dem zeitlichen Verlauf einer Modellfunktion, kann eine Stimulus-spezifische neuronale Aktivierung detektiert und räumlich lokalisiert werden. Ein Stimulus kann zum Beispiel ein somatosensorischer, akustischer, visueller oder olfaktorischer Reiz sowie eine mentale oder motorische Aufgabe sein. Die Modellfunktion, beziehungsweise die Modell-Zeitreihe, beschreibt die erwartete Signaländerung des magnetischen Resonanzsignals infolge neuronaler Aktivierung. Diese können zum Beispiel mittels empirischer Regeln aus einem Paradigma des jeweiligen Experiments abgeleitet werden. Wesentlich ist es, eine zeitliche Verzögerung der Modellfunktion gegenüber dem Paradigma zu berücksichtigen

(träge Reaktion des Blutflusses auf neuronale Aktivierung).

Es ist bereits bekannt, wie Gehirnaktivierung durch Aktivierungsbilder dargestellt werden kann, die aus kernspintomographischen Daten gewonnen wurden. Die Berechnung und Wiedergabe der Aktivierungsbilder ist sogar in Echtzeit möglich, das heißt, ein Datensatz kann in ein Bild umgesetzt werden, bevor der nächste Datensatz gemessen wird. Der zeitliche Abstand beträgt dabei etwa 1 bis 3 Sekunden.

Eine derartige Berechnung und Wiedergabe der Aktivierungsbilder in Echtzeit ist in der US-Patentschrift 5 657 758 beschrieben. Dieses Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass es eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung ermöglicht.

Ein weiteres bekanntes Verfahren ist in den Artikeln . Jezzard, P. et al., Proc. SMRM 1993, p. 1392; Biswal, B. et al., MRM 34 (1995) p. 537 und Purdon, P. et al., Proc. ISMRM 1998, p. 253, dargestellt. Bei diesem Verfahren werden ein Messsignal und ein Paradigma der Messung eingesetzt. Beide Signale werden einer Fourier-Transformation unterzogen.

Die bekannten Verfahren werten eine Ähnlichkeit zwischen dem Signal des Paradigmas und der Messdaten aus.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein gattungsgemäßes Verfahren so durchzuführen, dass ein möglichst hohes Kontrast-Rauschverhältnis erzielt wird.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, dass ein gattungsgemäßer Computer so ausgestaltet wird, dass der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, wobei

das Auswertemittel die Daten in wenigstens zwei Anteile separiert, die von einer Echozeit T_E auf unterschiedliche Weise abhängen.

- 5 Die Erfindung sieht insbesondere vor, einen Computer zu schaffen, mit dem eine schnelle spektroskopische Bildgebungsmethode realisiert wird, die Änderungen der NMR-Signalrelaxation mit einer Zeitkonstante $T_2^* = \frac{1}{R_2^*}$ an mehreren Zeitpunkten nach einer Anregung ermittelt.

10

- Bei der spektroskopischen Bildgebungsmethode handelt es sich vorzugsweise um eine Echo-Planar-Bildgebungsmethode, insbesondere um eine wiederholte zweidimensionale Echo-Bildgebungsmethode, welche aus einer wiederholten Anwendung
15 einer zweidimensionalen Echo-Planar-Bildkodierung besteht. Eine räumliche Kodierung erfolgt in einem möglichst kurzen Zeitraum, welcher während eines Signalabfalls mehrfach wiederholt wird und vorzugsweise 20 bis 100 ms beträgt. Durch die mehrfache Wiederholung der Echo-Planar-Kodierung während
20 eines Signalabfalls wird ein Verlauf des Signalabfalls in der Abfolge von rekonstruierten Einzelbildern dargestellt.

- Eine zweckmäßige konventionelle Echo-Planar-Methode wird als EPI (Echo-Planar-Imaging) bezeichnet. Eine vorteilhafte
25 Implementierung der erfindungsgemäßen Methode erfolgt mit TURBO-PEPSI, wobei PEPSI für Proton-Echo-Planar-Spectroscopic-Imaging steht.

- Die Anzahl der Bilder, welche während des Signalabfalls
30 kodiert werden, ist abhängig von der Relaxationszeit und der Kodierungszeit Δt für ein Einzelbild.

Vorzugsweise wird der Computer zur Auswertung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie eingesetzt, wobei die Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten und wobei die Daten in Anteile separiert werden, 5 die von einer Echozeit T_E abhängen und in wenigstens einen anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt und dass die Signale, die von der Echozeit T_E abhängen, als Aktivierungssignale erfasst werden.

10 Eine Ermittlung eines Rauschsignals ist dadurch möglich, dass der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, das die Daten in wenigstens einen Anteil separiert, der von einer Echozeit T_E abhängt und in wenigstens einen anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt und wobei 15 das Auswertemittel die Signale, die von der Echozeit T_E abhängen als Aktivierungssignale erfasst.

Eine Separation verschiedener Bestandteile einer zu untersuchenden Funktion kann durch eine Ermittlung von 20 Signalen, die eine unterschiedliche Abhängigkeit von der Echozeit T_E haben, festgestellt werden. So ist es beispielsweise möglich, eine Amplitude S_0 von einer Zeitkonstanten T_2^* und /oder von einem Rauschsignal g zu separieren.

25

Außerdem betrifft die Erfindung einen Kernresonanztomographen, der wenigstens einen erfindungsgemäßen Computer enthält.

30 Die Erfindung sieht ferner vor, ein Verfahren zur Auswertung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie, wobei wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird, so durchzuführen, dass die Daten in wenigstens zwei Anteile

mit einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer Echozeit T_E separiert werden.

Vorzugsweise wird das Verfahren so durchgeführt, dass
5 Intensitätswerte der gemessenen Daten für gleiche Echozeiten in wenigstens zwei verschiedenen Aufnahmen des Relaxationssignals erfasst werden und dass anschließend eine Abhängigkeit der Intensitätswerte von der Echozeit T_E erfasst wird und dass das Relaxationssignal in Anteile separiert
10 wird, die voneinander verschiedene Abhängigkeiten von der Echozeit T_E haben.

Es ist bevorzugt, das Verfahren so durchzuführen, dass das Relaxationssignal aufgeteilt wird in einen Anteil, der von
15 einer Echozeit T_E abhängt und in wenigstens einen Anteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt und dass der Anteil, der von der Echozeit T_E abhängt als ein Aktivierungssignal erfasst wird.

20 Hierbei ist es besonders vorteilhaft, dass wenigstens ein Signal ermittelt wird, das proportional zu $T_E \exp(-T_E/T_2^*)$ ist, wobei der Wert von T_2^* insbesondere durch eine vorzugsweise separate Fitprozedur an denselben Daten ermittelt wird.

25 Dabei ist es besonders zweckmäßig, dass T_2^* mittels der Formel $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$ berechnet wird.

Ferner ist es vorteilhaft, das Verfahren so durchzuführen,
30 dass statistische Schwankungen von ΔT_2^* ermittelt werden.

Hierbei ist es besonders zweckmäßig, dass eine Standardabweichung $\sigma(\Delta T_2^*)$ berechnet wird.

Es ist weiterhin vorteilhaft, dass ein Quotient $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ gebildet und als Maßstab für eine Aktivität erfasst wird.

- 5 Dabei ist es besonders zweckmäßig, dass eine statistische Abweichung einer Startintensität S_0 ermittelt wird.

Hierbei ist es vorteilhaft, dass eine Standardabweichung $\sigma(S_0)$ berechnet wird.

10

Dabei ist es bevorzugt, dass ein Quotient $\sigma(S_0)/S_0$ berechnet wird.

- Es ist besonders bevorzugt, das Verfahren so durchzuführen,
15 dass eine statistische Schwankung von einem Rauschsignal g ermittelt wird.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, dass eine Standardabweichung $\sigma(g)$ von g gebildet wird.

20

- Ferner wird das Verfahren bevorzugt so durchgeführt, dass die aufgenommenen Daten in einem wenigstens zwei-dimensionalen Feld erfasst werden, wobei eine Feldachse (DTE) Echozeiten T_E erfasst und wobei eine andere Feldachse (DTR) Wiederholungen
25 von Anregungen in einem zeitlichen Abstand von T_R wiedergibt.

Hierbei ist es besonders zweckmäßig, dass $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ durch nachfolgende Schritte bestimmt werden:

- (i) Anpassen von über die andere Feldachse (DTR)
30 gemittelten Signalen an einen exponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von der einen Feldachse (DTE) und Bestimmung von S_0 und T_2^* ;
(ii) Berechnung von $\sigma(\Delta S_0)$, $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ für mehrere

Voxel und verschiedene T_E mit anschließender Mittelung dieser Werte über wenigstens eine zu untersuchende Region (ROI);

(iii) Anpassen von

5

$$\frac{\sigma(\Delta S)}{S_0} = \left\{ \left[\left(\frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left(\frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left(\frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}$$

und Ermittlung von $\sigma(\Delta S)/S_0$ als Funktion von T_E .

10 Hierbei ist es besonders vorteilhaft, dass bei Anpassen von $\sigma(\Delta S)/S_0$ der Ausdruck $\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle = 0$ gesetzt wird.

Weitere Vorteile, Besonderheiten und zweckmäßige Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den

15 Unteransprüchen und der nachfolgenden Darstellung bevorzugter Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand von Beispielsrechnungen, Zeichnungen und einer Tabelle.

Von den Zeichnungen zeigt:

20

Fig. 1 Multiecho-Sequenz mit mehreren Messsequenzen, die jeweils einer Spinanregung (*) folgen und mit Erfassung von mehreren Echozeiten T_E ,

25 Fig. 2 eine Prinzipskizze zur Veranschaulichung einer Methode des separaten Verarbeitens von Daten für jede der Echozeiten,

Fig. 3 ein experimentelles Unterschiedssignal einer funktionalen Relaxationszeitänderung in einem
30 ausgewählten Bildelement in Abhängigkeit von der

Messzeit nach einer Signalanregung,

Fig. 4 ΔS aus verschiedenen Voxeln gemittelt über einige
wenige ROIs als Funktion von T_E für 2
repräsentative Personen,

Fig. 5 in einem oberen Teilbild eine Detektion von
Hirnaktivierung in vier Schritten mittels einer
konventionellen Bildgebungsmethode und in einem
unteren Teilbild eine Detektion von Hirnaktivierung
mit Hilfe eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Tabelle zeigt eine Zusammenfassung von experimentellen
Beispieldaten.

In Fig. 1 ist eine Multiecho-Sequenz mit mehreren
Messsequenzen, die jeweils einer Spinanregung (*) folgen und
mit Erfassung von mehreren Echozeiten T_E dargestellt.

Die Messsequenzen der Multiecho-Sequenz wurden mit der Turbo-
PEPSI-Methode ermittelt. Jede der Messsequenzen enthält zwölf
Echosignale mit Echozeiten, die zwischen 12 und 213 ms
liegen. Die Echozeiten wurden jeweils als ein 18,3 ms
dauerndes Zeitintervall ΔT_E erfasst.

Die angegebenen Werte für die Echozeiten und die
Zeitintervalle werden jeweils an die Geschwindigkeit der
Datenverarbeitung angepaßt. Insbesondere können bei einer
weiteren Verbesserung der Scannertechnologie die Anzahl der
Echosignale erhöht und die Zeitintervalle ΔT_E verkürzt
werden.

In Fig. 2 ist eine Prinzipskizze dargestellt, die zeigt, wie

aus verschiedenen Messsequenzen jeweils ein Signal zu einer ersten Echozeit beziehungsweise zu einer zweiten oder darauffolgenden Echozeit erfasst wird.

- 5 Bei der in Fig. 3 dargestellten Kurve ist ein Messsignal $\sigma(S)$ in Abhängigkeit von der Echozeit erfasst. Hierbei ist ein Prinzip mit einer Fitprozedur zur Aufteilung des Messsignals $\sigma(S)$ in Beiträge, die von T_2^* abhängen und in von T_E unabhängiges Rauschen dargestellt. Das Messsignal $\sigma(S)$ setzt
10 sich zusammen aus einem Anteil, der von einer Amplitude S_0 abhängt, aus einem Anteil, der von einer Relaxationszeit T_2^* abhängt und aus einem konstanten Rauschsignal g .

- Die Erfindung sieht insbesondere vor, eine Unterscheidung
15 zwischen Aktivierungssignalen und einem Rauschen durch eine Analyse eines zeitlichen Verlaufes der Messdaten und/oder ihrer statistischen Verteilung zu gewinnen.

- Eine experimentelle Überprüfung des erfindungsgemäßen
20 Auswerteverfahrens erfolgt beispielsweise anhand von kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns von Versuchspersonen. In unmittelbarer Nähe des Gesichts der Versuchspersonen wurde eine Lichtquelle, insbesondere eine Matrix von Lumineszenzdiolen (Light Emitting Diode LED),
25 positioniert und zu Signalblitzen angeregt. Die Anregungsfrequenz liegt bei 8 Hz. Ein Einwirken der Signalblitze erfolgt über ein mit einem Trägersignal eines Scanners synchronisiertes Zeitintervall von mehreren Sekunden, beispielsweise 5 Sekunden, an das sich ein etwa
30 gleichlanges Ruheintervall anschließt. Bei dem Scanner handelt es sich um einen Vision 1,5 Tesla Ganzkörperscanner der Siemens Medical Systems, Erlangen, mit Magnetfeldgradienten von 25 mT/m. Ein derartiger Scanner ist

in der Lage, Gradientenfelder innerhalb von etwa 600 μ s umzuschalten.

Als spektroskopische Bildgebungsmethode wurde TURBO-PEPSI
5 (Proton-Echo-Planar-Spetroscopic-Imaging) eingesetzt.

Eine Datenanpassung erfolgt gemäß der Exponentialfunktion:

$$S = S_0 e^{-T_E/T_2^*},$$

10

wobei ein nicht linearer Least-square-Fit eingesetzt wird.

Nachfolgend wird eine Unterscheidung zwischen Aktivierung und Rauschen mittels Multi-Echo-fMRI dargestellt.

15

Die Erkennung von physiologischem Rauschen (zum Beispiel verursacht durch Herzschlag) erfordert ein stationäres Frequenzspektrum, hinreichende zeitliche Auflösung und Vorkenntnisse über die räumlichen und zeitlichen
20 Charakteristika des Rauschens. Erfindungsgemäß wird eine neue Methode zur Differenzierung zwischen BOLD-bezogenen Variationen und anderen Fluktuationen des MR-Signals (etwa verursacht durch thermisches Rauschen) vorgeschlagen, die völlig ohne Vorwissen über ein Stimulations-Paradigma
25 auskommt. Die Methode basiert auf einer Single-Shot-Multiecho-Sequenz, wie der in dem Artikel von Posse, S. et al. PROC. ISMRM 1998, p. 299 dargestellten Turbo-PEPSI-Technik. Auf diese Veröffentlichung wird vollinhaltlich Bezug
genommen.

30

Nach einer Signalanregung wird dessen Relaxationsverhalten in äquidistanten Zeitabständen T_E aufgezeichnet. Dies wird mit

einem zeitlichen Abstand von T_R Sekunden mehrfach wiederholt. In einem solchen Experiment bildet das Signal eines jeden Voxels ein 2-dimensionales Feld mit den Echozeiten T_E in der einen Richtung (DTE) und den Wiederholungen im Abstand T_R in der anderen Richtung (DTR). Die Relaxation sei als
 5 monoexponentiell vorausgesetzt, $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$, mit einem Hardware-abhängigen Rauschen g , das wir in beiden Domänen, DTE und DTR, als weiß ansehen können. Die Werte S_0 und T_2^* sind konstant in DTE, aber variieren in DTR: S_0 etwa
 10 durch Hardware-Instabilitäten oder Blutflusseffekte und T_R etwa aufgrund der Probanden-Stimulation. Variationen in T_2^* zeigen Änderungen im lokalen Blutfluss. Für relativ kleine Änderungen ΔS_0 und ΔT_2^* lassen sich die Signaländerungen wie folgt formulieren:

15

$$\frac{\Delta S}{S_0} = \left\{ \left[\left(\frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left(\frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left(\frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}, \quad [1]$$

wo $\langle A \rangle$ and $\sigma(A)$ dem Mittelwert und der Standardabweichung einer Größe A in DTR entsprechen. Eine weitere Analyse hängt
 20 von der aktuellen Größe der verwendeten Terme in [1] ab. Es ist zweckmäßig, dass für die experimentellen Bedingungen ΔS_0 sowohl in den Ruhe- als auch in den Aktivierungsphasen vernachlässigbar ist (ausgenommen im sagitalen Sinus). Die Größen $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ werden wie folgt bestimmt: (i)
 25 Anpassen des über die DTR gemittelten Signals an den monoexponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von DTE zur Bestimmung von S_0 und T_2^* ; (ii) Berechnung von $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ für jedes Voxel und jedes T_E und Mittelung dieser Werte über die interessierende Region (ROI); (iii) Anpassen von [1]

mit $\Delta S_0 = 0$ an diese Werte als Funktion von T_E . Dies ist möglich, weil sich lokale Gehirnaktivierung in einem Anstieg von T_2^* zeigt, der eine charakteristische T_E -Abhängigkeit, proportional zu $T_E e^{-T_E/T_2^*}$ aufweist, wogegen der Beitrag des
5 weißen Rauschens nicht von T_E abhängt (s. Abbildungen). Die T_E -Abhängigkeit des Signals außerhalb des Gehirns wird durch eine Konstante genähert. Als Validierung dieser Methode wird der Beitrag weißen Rauschens mit dem Rauschen außerhalb des Gehirns verglichen, unter Beachtung, dass $\sigma(g)$ außerhalb des
10 Gehirns reduziert ist. Für eine Gauß-Verteilung beträgt dieser Reduktionsfaktor 0.6028.

Visuelle Stimulationsexperimente an 4 gesunden Personen wurden durchgeführt auf einem Siemens Vision-1,5-Tesla-
15 Scanner. Mit einer Mehrschicht-Turbo-PEPSI-Sequenz wurden 12 EPI-Bilder (Matrixgröße: 64 x 32 Pixel, Pixelgröße: 3 x 6 mm²) eines einzelnen FID, 90° Flipwinkel zu Echozeiten von 12 bis 228 ms akquiriert. Eine konventionelle Korrelationsanalyse mittels des Softwarepakets Stimulate
20 wurde durchgeführt unter Verwendung eines Boxcar-Referenzvektors.

Fig. 4 zeigt ΔS aus verschiedenen Voxeln gemittelt über einige wenige ROIs als Funktion von T_E für 2 repräsentative
25 Personen. Die Variabilitäten aller Werte über ROIs waren klein (10-20%). Die ROIs lagen im visuellen Kortex (vc), im Motor-Kortex (mc), in der weißen Substanz (wm) und außerhalb des Gehirns unter Umgehung von als Geisterbildern (out) bezeichneten Bereichen außerhalb des Gehirns. Die
30 Filterergebnisse von [1] sind in der Tabelle zusammengefaßt, wo den abgekürzten ROI-Bezeichnungen die Anzahl der Voxel eingeklammert folgt, ist der mittlere Korrelationskoeffizient über eine ROI, $\sigma(g)$ der ROI außerhalb des Gehirns

normalisiert auf das mittlere S_0 der inneren ROIs und die Fehler in allen Werten sind definiert als eine Standardabweichung.

5 Tabelle 1

ROI	ξ	$\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*(\%)$	$\sigma(g)/S_0(\%)$
vc(20)	0.62 ± 0.21	4.3 ± 0.1	0.75 ± 0.05
mc(20)	-0.11 ± 0.14	0.26 ± 0.16	0.79 ± 0.05
wm(21)	-0.009 ± 0.19	-0.001 ± 51	0.93 ± 0.07
out(21)	-0.19 ± 0.11	not fitted	0.66 ± 0.01
vc(28)	0.67 ± 0.12	3.6 ± 0.1	0.42 ± 0.07
mc(32)	-0.22 ± 0.14	0.6 ± 0.8	0.72 ± 0.06
wm(32)	-0.29 ± 0.06	0.4 ± 1.2	0.64 ± 0.06
out(38)	-0.12 ± 0.25	not fitted	0.45 ± 0.01

Bei allen Personen war der Wert von $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ in den aktivierten Voxeln signifikant erhöht, wogegen es in den
 10 nicht-aktivierten Voxeln zu keiner signifikanten Abweichung von 0 kam. Daher ist dieser Wert deterministisch mit einer vernachlässigbaren stochastischen Komponente.

Folglich kann $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ ebenso gut als Indikator für
 15 regionale Gehirnaktivität benutzt werden wie Korrelationskoeffizienten einer konventionellen Korrelationsanalyse. Im Gegensatz zu letzter, zeigt $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ aber für jeden beliebigen Stimulationsverlauf Gehirnaktivität an, so dass eine Kenntnis eines Paradigmas
 20 nicht erforderlich ist. Die geringe Variabilität dieses Wertes über die ROIs läßt vermuten, dass die Ergebnisse für individuelle Voxel ähnlich zu den hier präsentierten sind. Dies erlaubt die Erstellung von $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ -Maps. Das Niveau des T_2 -unabhängigen weißen Rauschens liegt sehr niedrig, was
 25 vermuten läßt, dass es von der Hardware herrührt. Das S_0 -Rauschen ist so klein, dass eine genauere Untersuchung des

S_0 -Rauschens wegen vorhandenem weißen Rauschen schwierig ist.

Die Erfindung sieht eine Methode zur Unterscheidung zwischen einer Aktivierung, insbesondere einer Hirnaktivierung, und Rauschen vor, wobei keine Korrelationsanalyse erforderlich ist. Selbstverständlich kann die Erfindung auch in Kombination mit einer Korrelationsanalyse, wie beispielsweise einer Berechnung von Korrelationskoeffizienten, Z-Scores, oder einer Anwendung des t-Tests, eingesetzt werden, um auf diese Weise aufgefundene Ergebnisse zu überprüfen. Eine Korrelationsanalyse mit zwei verschiedenen Messungen, von denen eine mit Stimulation und die andere ohne Stimulation erfolgt, ist jedoch nicht erforderlich. Eine Einbeziehung einer Korrelationsanalyse, bei der Korrelationskoeffizienten zwischen dem Zeitverlauf der Stimulation („Referenzvektor“) und Signaländerungen in Pixeln des Bildes ermittelt werden, kann jedoch zu Vergleichszwecken herangezogen werden.

Hierbei aufgefundene hohe Werte des Korrelationskoeffizienten können als Aktivitätsindikator betrachtet und beispielsweise bei einer graphischen Wiedergabe der Messdaten in Schichtbildern oder Volumenbildern als zusätzliche Information wiedergegeben werden.

Die Erfindung eignet sich insbesondere für Einsätze in Gebieten, in denen komplizierte Aktivierungen erfolgen. Deshalb ist das erfindungsgemäße Verfahren und der erfindungsgemäße Computer insbesondere zur Analyse von höheren kognitiven Gehirnfunktionen wie Emotionen, Gedächtnis und Imagination geeignet.

Die Erfindung ist mit einer Vielzahl von Vorteilen verbunden. Hierzu gehört eine Optimierung der Messempfindlichkeit für

eine quantitative Messung der Relaxationszeit und der qualitativen Relaxationszeitänderung. Hierdurch ist es möglich, eine Bildgebung mit höchstmöglicher Bandbreite (kürzester Kodierungszeit) für geringstmögliche räumliche
5 Verzerrung zu verwenden und durch eine Messung einer optimalen Zahl von Kodierungen nach Signalanregung eine maximale Messempfindlichkeit zu erzielen.

Das Auswerteverfahren kann in Echtzeitmessungen eingesetzt
10 werden, um die Relaxationsänderungen unmittelbar zu analysieren.

Die erfindungsgemäßen Auswertungsverfahren sind ferner besonders vielseitig. Es hat sich als zweckmäßig
15 herausgestellt, eine Summation oder, was noch vorteilhafter ist, eine gewichtete Summation einzusetzen, was gegenüber einer Kurvenanpassung mit einer größeren Geschwindigkeit und ohne Verlust an Messempfindlichkeit erfolgen kann. Eine Summation, beziehungsweise eine gewichtete Summation, hat den
20 Vorteil, dass sie ein besonders robustes Auswerteverfahren darstellt.

Bei allen Versuchspersonen zeigte sich eine starke Aktivierung im primären visuellen Kortex (V_1) und in
25 benachbarten Bereichen. Die beobachteten Änderungen im mit TURBO-PÉPSI gemessenen funktionalen Signal betragen bis zu 10 %, abhängig von der Relaxationszeit T_2^* , der Lage und von der jeweiligen Versuchsperson.

30 Die Anregung hat ein Maximum in der Nähe von $TE = T_2^*$. Bei einem Vergleich von EPI und TURBO-PEPSI-Bildern mit $TE = 72,5$ ms wurden sehr ähnliche Aktivierungsbilder ermittelt.

Der Empfindlichkeitsgewinn ist insbesondere für
Echtzeitmessungen vorteilhaft, weil auch bei wenigen
Messwerten eine Änderung der Relaxation wirksam ermittelt
werden kann. Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch
5 Multiecho-Erfassung des Unterschiedssignals eine optimale
Empfindlichkeit bei verschiedenen Magnetfeldstärken erzielt
wird.

Außerdem ist die Erfindung sowohl bei Echo-Planar-Bildgebung
10 (Echo-Planar-Imaging EPI), bei phasenkodierten
Bildgebungsmethoden als auch bei spektroskopischen
Bildgebungsmethoden einsetzbar.

Die dargestellten Beispiele erläutern den Computer sowie das
15 Auswerteverfahren anhand von NMR-Messungen am menschlichen
Gehirn. Selbstverständlich können sowohl der Computer als
auch der Kernresonanztomograph ebenso wie das
Auswerteverfahren zur Untersuchung von anderen Proben
lebenden oder nicht lebenden Materials eingesetzt werden.

20

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Ermittlung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanz, wobei wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe gemessen wird, d a d u r c h g e k e n n z e i c h -
n e t, dass ein auf eine Signalanregung folgendes
10 Relaxationsverhalten in äquidistanten Zeitabständen T_E aufgezeichnet wird, dass dieser Vorgang in einem zeitlichen Abstand T_R mehrfach wiederholt wird, dass die Daten in wenigstens zwei Anteile mit einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer Echozeit T_E
15 separiert werden, wobei das Separieren der Daten in Anteile mit voneinander verschiedenen Abhängigkeiten von der Echozeit T_E , dadurch erfolgt, dass wenigstens ein von der Echozeit T_E abhängiger Signalanteil durch Auswertung einer Größe $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ ermittelt wird, wobei
20 $\sigma(\Delta T_2^*)$ eine Standardabweichung von ΔT_2^* bezeichnet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, dass $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ als Maßstab
für eine Aktivität erfasst wird.
25
3. Verfahren nach einem oder beiden der Ansprüche 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h -
n e t, dass Intensitätswerte der gemessenen Daten erfasst und in wenigstens zwei voneinander verschiedene
30 Abhängigkeiten von der Echozeit T_E separiert werden.
4. Verfahren nach Anspruch 3, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, dass das Ausmaß

einer statistischen Variation der Intensitäten erfasst wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, d a d u r c h
5 g e k e n n z e i c h n e t, dass eine Standardabweichung der Intensitäten ermittelt wird.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, d a d u r c h
10 g e k e n n z e i c h n e t, dass wenigstens ein Signal ermittelt wird, das proportional zu $T_E \exp(-T_E/T_2^*)$, ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, d a d u r c h
15 g e k e n n z e i c h n e t, dass T_2^* mittels der Formel $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$ ermittelt wird.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n -
20 z e i c h n e t, dass eine statistische Abweichung einer Startintensität S_0 ermittelt wird.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n -
25 z e i c h n e t, dass eine statistische Schwankung von einem Rauschsignal g ermittelt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, d a d u r c h
30 g e k e n n z e i c h n e t, dass eine Standardabweichung $\sigma(g)$ von g gebildet wird.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n -

z e i c h n e t, dass die aufgenommenen Daten in einem wenigstens zweidimensionalen Feld erfasst werden, wobei eine Feldachse (DTE) Echozeiten T_E erfasst und wobei eine andere Feldachse (DTR) Wiederholungen von Anregungen in einem zeitlichen Abstand von T_R wiedergibt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ durch nachfolgende Schritte bestimmt werden:
- (i) Anpassen von über DTR gemittelten Signalen an einen exponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von DTE und Bestimmung von S_0 und T_2^* ;
 - (ii) Berechnung von $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ für mehrere Voxel und verschiedene T_E mit anschließender Mittelung dieser Werte über wenigstens eine zu untersuchende Region (ROI);
 - (iii) Anpassen von

$$\frac{\sigma(\Delta S)}{S_0} = \left\{ \left[\left(\frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left(\frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left(\frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}$$

und Ermittlung von $\sigma(\Delta S/S_0)$ als Funktion von T_E .

13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass bei Anpassen von $\sigma(\Delta S)/S_0$ der Ausdruck $\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle = 0$ gesetzt wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Computer zur Auswertung von
5 Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie, wobei die
Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten.

Erfindungsgemäß wird der Computer so gestaltet, dass der
Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, das
10 die Daten in wenigstens zwei Anteile mit einer voneinander
verschiedenen Abhängigkeit von einer Echozeit T_E separiert.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

2

10/019370

Applicant's or agent's file reference ACFZJ4903PWO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/01485	International filing date (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)	Priority date (day/month/year) 22 May 1999 (22.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01R 33/56		
Applicant FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
	These annexes consist of a total of <u>22</u> sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items:
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 November 2000 (14.11.00)	Date of completion of this report 14 August 2001 (14.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/01485

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 1-18, filed with the letter of 29 June 2001 (29.06.2001)
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1-13, filed with the letter of 29 June 2001 (29.06.2001)
- ☒ the drawings:
pages 1/2, 2/2, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/01485

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Citations

Reference is made to the following international search report citations:

D1: Glover G.H. et al.: "Decomposition of Inflow and Blood Oxygen Level-Dependent (BOLD) Effects with Dual-Echo Spiral Gradient-Recalled Echo (GRE) fMRI"; MRM 35:299-308 (1996);

D2: US-A-5 771 893.

The following document, which has not been indicated in the international search report, has been newly introduced to the examination proceedings

D4: Speck O. et al.: "Functional Imaging by I_0 and T_2^* -Parameter Mapping Using Multi-Image EPI", MRM 40:243-248 (1998).

2.1. Novelty (PCT Article 33(2)) of Claims 1-13:

The prior art does not disclose a process for determining data from nuclear magnetic resonance using the evaluation defined in the characterising part of Claim 1. Consequently, Claim 1 is novel, as are the remaining Claims 2-13, which define only additional features.

2.2. Inventive step (PCT Article 33(3)) of Claims 1-13:

The invention relates to a process for determining data from nuclear magnetic resonance.

Document D4 can be regarded as the closest prior art. That document discloses a process for functional MR imaging. According to the first paragraph in the left-hand column on page 245 of D1, a correlation analysis between images and various TEs is carried out. The reception of the signals is used to record the relaxation behaviour at equidistant time intervals. A "base line" is subtracted from the received signals which is generally not dependent on TE. That is to say, there is a separation into signal components which differ from each other in terms of their dependence on the echo time. A signal component reproduces the relaxation behaviour (T_2^* effects); see Figure 6 of D4.

A disadvantage of the process in D4 is that a correlation analysis comprising a reference function is carried out.

The problem addressed by the present invention is to devise an alternative process which can reproduce a time contrast characteristic curve without a correlation analysis with a function derived from a paradigm needing to be carried out.

Insofar as Claim 1 can be understood - see the observations in Box VIII - this is achieved as a result of the time averaging of the signals, which

belongs to specific echo times T_E and are for several repetition times, the signal averaged via the different repetition times being approximated by a monoexponential separation with relaxation time T_2^* and from that is determined the standard deviation of this relaxation time with respect to the relaxation time depending on the echo time.

These features are not suggested by the searched prior art. Consequently, Claim 1 is inventive, as are Claims 2-13, which define only additional features.

The following should be pointed out with respect to documents D1 and D2:

Document D1 discloses a process for functional imaging in which two successive echoes are evaluated in a gradient echo experiment; see the section "Decomposition" on page 300. A separation of R_1^* and R_2^* effects is possible. These effects have a different dependency on the echo time - see, for example, the left-hand column on page 300 - in which the received signal is influenced by both relaxation mechanisms and there is a component which is dependent on the longitudinal relaxation time and another that is dependent on the transversal relaxation time. Both components are separated by the indicated process. In particular, it is possible to reconstruct via two successive echoes a time contrast characteristic curve which reflects the time change in the transversal relaxation time. That document does not suggest averaging the signals with the adaptation of an exponential relaxation characteristic curve according to the present invention.

There is also a differentiation of effects with a different dependency on the spin echo time in the process in document D2; see D2, column 7, lines 53-63. Images with T_2^* contrast are picked up by means of the last of three successive echoes; see Figure 2. The features indicated in lines 15-20 of the present Claim 1 are also not suggested by D2.

2.3. Industrial applicability (PCT Article 33(4)):

The subject matter of all the claims is industrially applicable, in particular for the detection of changes in deoxyhaemoglobin concentration when measuring the blood flow.

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

- 3.1. The description has not been brought into line with the amended claims (PCT Rule 5.1(a)(iii)). Page 1 of the description indicates a "computer for evaluating data from the measurements of nuclear magnetic resonance" and a nuclear resonance tomograph as parts of the invention; however, according to the present claims, the invention is restricted to a process.
- In particular, the presentation of the invention on page 4, line 31 to page 9, line 11 is not in line with the definition in the claims.
- 3.2. If one considers D4 to be the closest prior art, then the invention as per Claim 1 has not been correctly delimited over D4. However, since it concerns a combination of process steps, which in particular result in a specific time sequence with respect to the signal repetition and subsequent averaging, the two-part form does not appear to be appropriate.
- 3.3. Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii) neither the relevant prior art disclosed in document D4 nor that document have been indicated in the description.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 4.1. The term " ΔT_2^* " in Claim 1 has not been defined. According to the first paragraph on page 13, it appears to be associated with changes to the transversal relaxation time with the refresh time of successive image pick-up sequences. Furthermore, the description does not define which transversal relaxation time is used for the formation of the quotient. In order for a comparison of the claim with the prior art to be carried out, it is assumed *that the data retransmitted at a time interval T_R for each echo time T_E is averaged, that a monoexponential relaxation process is carried out for the averaged signal and $\sigma(\Delta T_2^*)$ corresponds to the standard deviation of the transversal relaxation time T_2^* which is for this relaxation process and is dependent on the spin echo time. This interpretation is based on page 13 of the description.* In particular, equation [1] is the obvious result of an error analysis of the exponential separation in the eventuality that the errors occurring in the individual parameters are uncorrelated. Consequently, the designation " $\sigma(\Delta T_2^*)$ " is misleading since it represents not the standard deviation of a change, but rather the standard deviation of the relaxation time of the averaged signal.
- 4.2. Claim 7 does not define the variables S_0 and g . The term "start intensity" does not have a clear meaning.

VIII. Certain observations on the international application

It is not clear from the definitions in Claims 6 and 7 to what extent the defined signal and formula are associated with the components yielded from the separation defined in Claim 1.

- 4.3. Claim 12 indicates numerous parameters ($\sigma(\dots)$, ΔS_0 , S_0 , g) which are not defined in all the possible combinations of claims to which Claims 11 and 12 refer back.

PCT
RECEIVING OFFICE REQUEST FORM
(JT-8) AC FZJ 4903 (5) pages
ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) **ACFZJ4903PWO**

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Computer zur Auswertung von Daten

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Forschungszentrum Jülich GmbH
52425 Jülich
Deutschland

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat): **Deutschland**

Sitz oder Wohnsitz (Staat): **Deutschland**

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Dr. Kiselev, Valeri
Einsteinstraße 3
52428 Jülich

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): **Belarus**

Sitz oder Wohnsitz (Staat): **Deutschland**

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Jostamdt, Hans-Dieter
Eupener Straße 266
52076 Aachen
Deutschland

Telefonnr.:
(+49) 241 / 54 32 13

Telefaxnr.:
(+49) 241 / 54 32 40

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Wiese, Stefan
Freiligrathstraße 49
50935 Köln

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): Deutschland

Sitz oder Wohnsitz (Staat): Deutschland

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Dr. Posse, Stefan
745 Bedford Road
Grosse Pointe Park, MI 48230
USA

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): Deutschland

Sitz oder Wohnsitz (Staat): USA

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☐ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidzhan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albanien | <input type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidzhan | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik
Mazedonien |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BR Brasilien | <input type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input type="checkbox"/> CA Kanada | <input type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PL Polen |
| <input type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba | <input type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input type="checkbox"/> HU Ungarn | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesien | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input type="checkbox"/> IS Island | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | <input type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS Lesotho | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐
- ☐
- ☐

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von

Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehten.)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCHWeitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. ☐

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:

Staat (Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)
(1) Deutschland	22. Mai 1999 (22.05.1999)	199 23 587.2	
(2)			
(3)			

Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):

☒ Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) ¹ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt):

ISA /

Frühere Recherche Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.

Staat (oder regionales Amt):

Datum (Tag/Monat/Jahr) :

Aktenzeichen:

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE

Diese internationale Anmeldung umfaßt:

1. Antrag : 4 Blätter
 2. Beschreibung : 18 Blätter
 3. Ansprüche : 4 Blätter
 4. Zusammenfassung : 1 Blätter
 5. Zeichnungen : 2 Blätter
Insgesamt : 29 Blätter

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☐ Unterzeichnete gesonderte Vollmacht
 2. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht
 3. ☐ Begründung für das Fehlen der Unterschrift
 4. ☐ Prioritätsbeleg(e) (durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen):
 5. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
 6. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen
 7. ☐ Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)
 8. ☐ Sonstige (einzeln aufführen):

Abbildung Nr. 2 der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Hans-Dieter Jostarndt
- Patentanwalt -*Hans-Dieter Jostarndt*

Aachen, 09.05.2000

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde: ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Rechercheexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

ACFZJ4903PWO

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Anmelder

Forschungszentrum Jülich GmbH, 52425 Jülich

3

S

b

b7

E

□

F

E

INSGESAMT

☐ Gebührenmarken

Unterschrift

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



AC FZJ-4903 (JT-8)



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. November 2000 (30.11.2000)

PCT

INTERNATIONAL APPLICATION
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/72035 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01R 33/56

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01485

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Mai 2000 (11.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 23 587.2 22. Mai 1999 (22.05.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH
[DE/DE]; D-52425 Jülich (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KISELEV, Va-
leri [BY/DE]; Einsteinstrasse 3, D-52428 Jülich (DE).
WIESE, Stefan [DE/DE]; Freiligrathstrasse 49, D-50935
Köln (DE). POSSE, Stefan [DE/US]; 745 Bedford Road,
Grosse Pointe Park, MI 48230 (US).

(74) Anwalt: JOSTARNDT, Hans-Dieter; Eupener Strasse
266, D-52076 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaat (national): US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

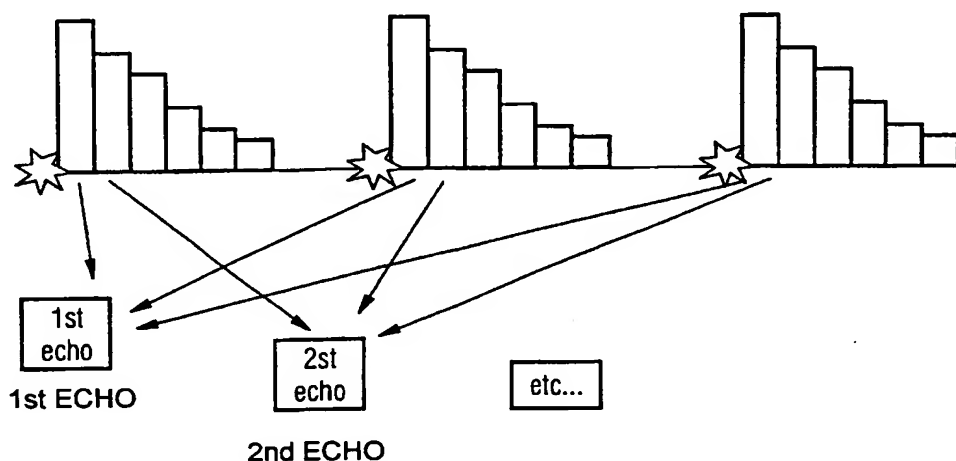
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COMPUTER FOR ANALYZING DATA FROM MEASUREMENTS OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE, NU-
CLEAR MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPH PROVIDED WITH SAID COMPUTER, AND METHOD FOR ANALYZING
DATA FROM MEASUREMENTS OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

(54) Bezeichnung: COMPUTER ZUR ANSWERTUNG VON DATEN AUS MESSUNGEN VON KERNMAGNETISCHER RE-
SONANZ, MIT DEM COMPUTER AUSGESTATTETER KERNRESONANZTOMOGRAPH SOWIE VERFAHREN ZUM AUS-
WERTEN VON DATEN AUS MESSUNGEN VON KERNMAGNETISCHER RESONANZ



(57) Abstract: The invention relates to a computer for analyzing data acquired using nuclear magnetic resonance tomography, whereby the data contains at least one relaxation signal of a sample. According to the invention, the computer is designed such that it works with at least one analyzing means which separates the data into at least two parts each having a different dependency on an echo time T_E.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/72035 A1

2/PRTS

Beschreibung

Computer zur Auswertung von Daten aus Messungen von
kernmagnetischer Resonanz, mit dem Computer ausgestatteter
5 Kernresonanztomograph sowie Verfahren zum Auswerten von Daten
aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz

Die Erfindung betrifft einen Computer zur Auswertung von
Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz, wobei die
10 Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten.

Die Erfindung betrifft ferner einen Kernresonanztomographen
und ein Verfahren zum Auswerten von Daten aus Messungen von
kernmagnetischer Resonanz, wobei wenigstens ein
15 Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird.

Die kernmagnetische Kernresonanz (Nuclear Magnetic Resonance
- NMR) wird dazu eingesetzt, ein Kontrastbild eines Objekts
oder eine spektroskopische Information über eine Substanz zu
20 erhalten. Magnetresonanz-Bildgebung (Magnetic Resonance
Imaging - MRI) und Magnetresonanzspektroskopie (Magnetic
Resonance Spectroscopy - MRS) machen es möglich, eine
regionale Hämodynamik mit Veränderungen in Blutvolumina und
Blutzuständen sowie Änderungen des Stoffwechsels in vivo in
25 Abhängigkeit von einer Gehirnaktivität zu untersuchen, siehe:
S. Posse et. al.: Functional Magnetic Resonance Studies of
Brain Activation; Seminars in Clinical Neuropsychiatry, Vol.
1, No 1, 1996; p. 76-88.

30 Insbesondere in der medizinischen Forschung besteht ein
Bedürfnis, Informationen über die Gehirnaktivität mittels
Messungen von Blutfluß oder
Deoxyhämoglobinkonzentrationsänderungen zu erlangen. Die

neuronale Aktivierung äußert sich in einer Zunahme des Blutflusses in aktivierten Gehirnarealen, wobei es zu einer Abnahme der Deoxyhämoglobinkonzentration kommt.

Deoxyhämoglobin (DOH) ist ein paramagnetischer Stoff, welcher

5 die Magnetfeldhomogenität verringert und damit die Signalrelaxation beschleunigt. Sinkt die DOH-Konzentration aufgrund einer einen Blutfluß auslösenden Gehirnaktivität, so wird die Signalrelaxation in den aktiven Arealen des Gehirns moduliert. Angeregt werden in erster Linie die Protonen des

10 Wasserstoffes im Wasser. Eine Lokalisation von Gehirnaktivität wird ermöglicht, indem eine Untersuchung mit funktionalen NMR-Methoden angewendet wird, welche das NMR-Signal mit einer Zeitverzögerung (Echo-Zeit) messen. Dies wird auch als suszeptibilitätsempfindliche Messung

15 bezeichnet. Der biologische Wirkmechanismus ist in der Literatur unter dem Namen BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependence - Effekt) bekannt und führt bei suszeptibilitätsempfindlichen magnetischen Resonanzmessungen

bei einer Feldstärke eines statischen Magnetfeldes von zum Beispiel 1,5 Tesla bis zu ca. 10%igen Schwankungen der

20 Bildhelligkeit in aktivierten Hirnregionen. Anstelle des endogenen Kontrastmittels DOH können auch andere Kontrastmittel treten, die eine Änderung in der Suszeptibilität hervorrufen. Durch NMR-Bildgebungsmethoden

25 werden Schichten oder Volumina selektiert, die unter dem geeigneten Einstrahlen von Hochfrequenzimpulsen und dem Anlegen von magnetischen Gradientenfeldern ein Meßsignal liefern, welches digitalisiert und in einem zwei- oder dreidimensionalen Feld im Meßcomputer gespeichert wird.

30 Aus den aufgenommenen Rohdaten wird durch eine zwei- oder mehrdimensionale Fourier-Transformation die gewünschte Bildinformation gewonnen (rekonstruiert).

Ein rekonstruiertes Schichtbild besteht aus Pixeln (= Picture element = Bildelement), ein Volumendatensatz aus Voxeln (= Volume element = Volumenelement). Ein Pixel ist ein
5 zweidimensionales Bildelement, beispielsweise ein Quadrat. Das Bild ist aus den Pixeln zusammengesetzt. Ein Voxel ist ein dreidimensionales Volumenelement, beispielsweise ein Quader, der - meßtechnisch bedingt - keine scharfen Grenzen aufweist. Die Abmessungen eines Pixels liegen in der
10 Größenordnung von 1mm^2 , die eines Voxels von 1mm^3 . Die Geometrien und Ausdehnungen können variabel sein.

Da aus experimentellen Gründen bei Schichtbildern niemals von einer streng zweidimensionalen Ebene ausgegangen werden kann,
15 wird häufig auch hier der Begriff Voxel verwendet, welcher berücksichtigt, daß die Bildebenen eine Ausdehnung in die dritte Dimension haben.

Durch Vergleich des gemessenen Signalverlaufs in jedem Pixel
20 mit dem zeitlichen Verlauf einer Modellfunktion, kann eine Stimulus-spezifische neuronale Aktivierung detektiert und räumlich lokalisiert werden. Ein Stimulus kann zum Beispiel ein somatosensorischer, akustischer, visueller oder olfaktorischer Reiz sowie eine mentale oder motorische
25 Aufgabe sein. Die Modellfunktion, beziehungsweise die Modell-Zeitreihe, beschreibt die erwartete Signaländerung des magnetischen Resonanzsignals infolge neuronaler Aktivierung. Diese können zum Beispiel mittels empirischer Regeln aus einem Paradigma des jeweiligen Experiments abgeleitet werden.
30 Wesentlich ist es, eine zeitliche Verzögerung der Modellfunktion gegenüber dem Paradigma zu berücksichtigen (träge Reaktion des Blutflusses auf neuronale Aktivierung).

Es ist bereits bekannt, wie Gehirnaktivierung durch Aktivierungsbilder dargestellt werden kann, die aus kernspintomographischen Daten gewonnen wurden. Die Berechnung und Wiedergabe der Aktivierungsbilder ist sogar in Echtzeit
5 möglich, das heißt, ein Datensatz kann in ein Bild umgesetzt werden, bevor der nächste Datensatz gemessen wird. Der zeitliche Abstand beträgt dabei etwa 1 bis 3 Sekunden.

Eine derartige Berechnung und Wiedergabe der
10 Aktivierungsbilder in Echtzeit ist in der US-Patentschrift 5 657 758 beschrieben. Dieses Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß es eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung ermöglicht.

15 Ein weiteres bekanntes Verfahren ist in den Artikeln . Jezzard, P. et al., Proc. SMRM 1993, p. 1392; Biswal, B. et al., MRM 34 (1995) p. 537 und Purdon, P. et al., Proc. ISMRM 1998, p. 253, dargestellt. Bei diesem Verfahren werden ein Meßsignal und ein Paradigma der Messung eingesetzt. Beide
20 Signale werden einer Fourier-Transformation unterzogen.

Die bekannten Verfahren werten eine Ähnlichkeit zwischen dem Signal des Paradigmas und der Meßdaten aus.

25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein gattungsgemäßes Verfahren so durchzuführen, daß ein möglichst hohes Kontrast-Rauschverhältnis erzielt wird.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß ein
30 gattungsgemäßer Computer so ausgestaltet wird, daß der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, wobei das Auswertemittel die Daten in wenigstens zwei Anteile separiert, die von einer Echozeit T_E auf unterschiedliche

Weise abhängen.

Die Erfindung sieht insbesondere vor, einen Computer zu schaffen, mit dem eine schnelle spektroskopische
5 Bildgebungsmethode realisiert wird, die Änderungen der NMR-Signalrelaxation mit einer Zeitkonstante $T_2^* = \frac{1}{R_2^*}$ an mehreren Zeitpunkten nach einer Anregung ermittelt.

Bei der spektroskopischen Bildgebungsmethode handelt es sich
10 vorzugsweise um eine Echo-Planar-Bildgebungsmethode, insbesondere um eine wiederholte zweidimensionale Echo-Bildgebungsmethode, welche aus einer wiederholten Anwendung einer zweidimensionalen Echo-Planar-Bildkodierung besteht. Eine räumliche Kodierung erfolgt in einem möglichst kurzen
15 Zeitraum, welcher während eines Signalabfalls mehrfach wiederholt wird und vorzugsweise 20 bis 100 ms beträgt. Durch die mehrfache Wiederholung der Echo-Planar-Kodierung während eines Signalabfalls wird ein Verlauf des Signalabfalls in der Abfolge von rekonstruierten Einzelbildern dargestellt.

20 Eine zweckmäßige konventionelle Echo-Planar-Methode wird als EPI (Echo-Planar-Imaging) bezeichnet. Eine vorteilhafte Implementierung der erfindungsgemäßen Methode erfolgt mit TURBO-PEPSI, wobei PEPSI für Proton-Echo-Planar-
25 Spectroscopic-Imaging steht.

Die Anzahl der Bilder, welche während des Signalabfalls kodiert werden, ist abhängig von der Relaxationszeit und der Kodierungszeit Δt für ein Einzelbild.

30 Vorzugsweise wird der Computer zur Auswertung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie eingesetzt, wobei

die Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe
enthalten und wobei die Daten in Anteile separiert werden,
die von einer Echozeit T_E abhängen und in wenigstens einen
anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt
5 und daß die Signale, die von der Echozeit T_E abhängen, als
Aktivierungssignale erfaßt werden.

Eine Ermittlung eines Rauschsignals ist dadurch möglich, daß
der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet,
10 das die Daten in wenigstens einen Anteil separiert, der von
einer Echozeit T_E abhängt und in wenigstens einen anderen
Bestandteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt und wobei
das Auswertemittel die Signale, die von der Echozeit T_E
abhängen als Aktivierungssignale erfaßt.

15 Eine Separation verschiedener Bestandteile einer zu
untersuchenden Funktion kann durch eine Ermittlung von
Signalen, die eine unterschiedliche Abhängigkeit von der
Echozeit T_E haben, festgestellt werden. So ist es
20 beispielsweise möglich, eine Amplitude S_0 von einer
Zeitkonstanten T_2^* und /oder von einem Rauschsignal g zu
separieren.

Außerdem betrifft die Erfindung einen
25 Kernresonanztomographen, der wenigstens einen
erfindungsgemäßen Computer enthält.

Die Erfindung sieht ferner vor, ein Verfahren zur Auswertung
von Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie, wobei
30 wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird,
so durchzuführen, daß die Daten in wenigstens zwei Anteile
mit einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer
Echozeit T_E separiert werden.

Vorzugsweise wird das Verfahren so durchgeführt, daß Intensitätswerte der gemessenen Daten für gleiche Echozeiten in wenigstens zwei verschiedenen Aufnahmen des Relaxationssignals erfaßt werden und daß anschließend eine Abhängigkeit der Intensitätswerte von der Echozeit T_E erfaßt wird und daß das Relaxationssignal in Anteile separiert wird, die voneinander verschiedene Abhängigkeiten von der Echozeit T_E haben.

Es ist bevorzugt, das Verfahren so durchzuführen, daß das Relaxationssignal aufgeteilt wird in einen Anteil, der von einer Echozeit T_E abhängt und in wenigstens einen Anteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt und daß der Anteil, der von der Echozeit T_E abhängt als ein Aktivierungssignal erfaßt wird.

Hierbei ist es besonders vorteilhaft, daß wenigstens ein Signal ermittelt wird, das proportional zu $T_E \exp(-T_E/T_2^*)$ ist, wobei der Wert von T_2^* insbesondere durch eine vorzugsweise separate Fitprozedur an denselben Daten ermittelt wird.

Dabei ist es besonders zweckmäßig, daß T_2^* mittels der Formel $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$ berechnet wird.

Ferner ist es vorteilhaft, das Verfahren so durchzuführen, daß statistische Schwankungen von ΔT_2^* ermittelt werden.

Hierbei ist es besonders zweckmäßig, daß eine Standardabweichung $\sigma(\Delta T_2^*)$ berechnet wird.

Es ist weiterhin vorteilhaft, daß ein Quotient $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ gebildet und als Maßstab für eine Aktivität erfaßt wird.

5 Dabei ist es besonders zweckmäßig, daß eine statistische Abweichung einer Startintensität S_0 ermittelt wird.

Hierbei ist es vorteilhaft, daß eine Standardabweichung $\sigma(S_0)$ berechnet wird.

10 Dabei ist es bevorzugt, daß ein Quotient $\sigma(S_0)/S_0$ berechnet wird.

Es ist besonders bevorzugt, das Verfahren so durchzuführen, daß eine statistische Schwankung von einem Rauschsignal g 15 ermittelt wird.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, daß eine Standardabweichung $\sigma(g)$ von g gebildet wird.

20 Ferner wird das Verfahren bevorzugt so durchgeführt, daß die aufgenommenen Daten in einem wenigstens zwei-dimensionalen Feld erfaßt werden, wobei eine Feldachse (DTE) Echozeiten T_E erfaßt und wobei eine andere Feldachse (DTR) Wiederholungen von Anregungen in einem zeitlichen Abstand von T_R wiedergibt.

25

Hierbei ist es besonders zweckmäßig, daß $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ durch nachfolgende Schritte bestimmt werden:

(i) Anpassen von über die andere Feldachse (DTR) gemittelten Signalen an einen exponentiellen Zerfall 30 in Abhängigkeit von der einen Feldachse (DTE) und Bestimmung von S_0 und T_2^* ;

(ii) Berechnung von $\sigma(\Delta S_0)$, $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ für mehrere

Voxel und verschiedene T_E mit anschließender Mittelung dieser Werte über wenigstens eine zu untersuchende Region (ROI);

(iii) Anpassen von

5

$$\frac{\sigma(\Delta S)}{S_0} = \left\{ \left[\left(\frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left(\frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left(\frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}$$

und Ermittlung von $\sigma(\Delta S)/S_0$ als Funktion von T_E .

10 Hierbei ist es besonders vorteilhaft, daß bei Anpassen von $\sigma(\Delta S)/S_0$ der Ausdruck $\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle = 0$ gesetzt wird.

Weitere Vorteile, Besonderheiten und zweckmäßige Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den

15 Unteransprüchen und der nachfolgenden Darstellung bevorzugter Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand von Beispielsrechnungen, Zeichnungen und einer Tabelle.

Von den Zeichnungen zeigt:

20

Fig. 1 Multiecho-Sequenz mit mehreren Meßsequenzen, die jeweils einer Spinanregung (*) folgen und mit Erfassung von mehreren Echozeiten T_E ,

25 Fig. 2 eine Prinzipskizze zur Veranschaulichung einer Methode des separaten Verarbeitens von Daten für jede der Echozeiten,

Fig. 3 ein experimentelles Unterschiedssignal einer funktionalen Relaxationszeitänderung in einem

30

ausgewählten Bildelement in Abhängigkeit von der
Meßzeit nach einer Signalanregung,

Fig. 4 ΔS aus verschiedenen Voxeln gemittelt über einige
wenige ROIs als Funktion von T_E für 2
repräsentative Personen,

Fig. 5 in einem oberen Teilbild eine Detektion von
Hirnaktivierung in vier Schritten mittels einer
konventionellen Bildgebungsmethode und in einem
unteren Teilbild eine Detektion von Hirnaktivierung
mit Hilfe eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Tabelle zeigt eine Zusammenfassung von experimentellen
Beispieldaten.

In Fig. 1 ist eine Multiecho-Sequenz mit mehreren
Meßsequenzen, die jeweils einer Spinanregung (*) folgen und
mit Erfassung von mehreren Echozeiten T_E dargestellt.

Die Meßsequenzen der Multiecho-Sequenz wurden mit der Turbo-
FISP-Methode ermittelt. Jede der Meßsequenzen enthält zwölf
Echosignale mit Echozeiten, die zwischen 12 und 213 ms
liegen. Die Echozeiten wurden jeweils als ein 18,3 ms
dauerndes Zeitintervall ΔT_E erfaßt.

Die angegebenen Werte für die Echozeiten und die
Zeitintervalle werden jeweils an die Geschwindigkeit der
Datenverarbeitung angepaßt. Insbesondere können bei einer
weiteren Verbesserung der Scannertechnologie die Anzahl der
Echosignale erhöht und die Zeitintervalle ΔT_E verkürzt
werden.

In Fig. 2 ist eine Prinzipskizze dargestellt, die zeigt, wie aus verschiedenen Meßsequenzen jeweils ein Signal zu einer ersten Echozeit beziehungsweise zu einer zweiten oder darauffolgenden Echozeit erfaßt wird.

5

Bei der in Fig. 3 dargestellten Kurve ist ein Meßsignal $\sigma(S)$ in Abhängigkeit von der Echozeit erfaßt. Hierbei ist ein Prinzip mit einer Fitprozedur zur Aufteilung des Meßsignals $\sigma(S)$ in Beiträge, die von T_2^* abhängen und in von T_E

10 unabhängiges Rauschen dargestellt. Das Meßsignal $\sigma(S)$ setzt sich zusammen aus einem Anteil, der von einer Amplitude S_0 abhängt, aus einem Anteil, der von einer Relaxationszeit T_2^* abhängt und aus einem konstanten Rauschsignal g .

15 Die Erfindung sieht insbesondere vor, eine Unterscheidung zwischen Aktivierungssignalen und einem Rauschen durch eine Analyse eines zeitlichen Verlaufes der Meßdaten und/oder ihrer statistischen Verteilung zu gewinnen.

20 Eine experimentelle Überprüfung des erfindungsgemäßen Auswerteverfahrens erfolgt beispielsweise anhand von kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns von Versuchspersonen. In unmittelbarer Nähe des Gesichts der Versuchspersonen wurde eine Lichtquelle, insbesondere eine
25 Matrix von Lumineszenzdiolen (Light Emitting Diode LED), positioniert und zu Signalblitzen angeregt. Die Anregungsfrequenz liegt bei 8 Hz. Ein Einwirken der Signalblitze erfolgt über ein mit einem Trägersignal eines Scanners synchronisiertes Zeitintervall von mehreren
30 Sekunden, beispielsweise 5 Sekunden, an das sich ein etwa gleichlanges Ruheintervall anschließt. Bei dem Scanner handelt es sich um einen Vision 1,5 Tesla Ganzkörperscanner der Siemens Medical Systems, Erlangen, mit

Magnetfeldgradienten von 25 mT/m. Ein derartiger Scanner ist in der Lage, Gradientenfelder innerhalb von etwa 600 μ s umzuschalten.

- 5 Als spektroskopische Bildgebungsmethode wurde TURBO-PEPSI (Proton-Echo-Planar-Spectroscopic-Imaging) eingesetzt.

Eine Datenanpassung erfolgt gemäß der Exponentialfunktion:

10
$$S = S_0 e^{-T_E/T_2^*},$$

wobei ein nicht linearer Least-square-Fit eingesetzt wird.

- 15 Nachfolgend wird eine Unterscheidung zwischen Aktivierung und Rauschen mittels Multi-Echo-fMRI dargestellt.

- Die Erkennung von physiologischem Rauschen (zum Beispiel verursacht durch Herzschlag) erfordert ein stationäres Frequenzspektrum, hinreichende zeitliche Auflösung und Vorkenntnisse über die räumlichen und zeitlichen Charakteristika des Rauschens. Erfindungsgemäß wird eine neue Methode zur Differenzierung zwischen BOLD-bezogenen Variationen und anderen Fluktuationen des MR-Signals (etwa verursacht durch thermisches Rauschen) vorgeschlagen, die völlig ohne Vorwissen über ein Stimulations-Paradigma auskommt. Die Methode basiert auf einer Single-Shot-Multiecho-Sequenz, wie der in dem Artikel von Posse, S. et al. PROC. ISMRM 1998, p. 299 dargestellten Turbo-PEPSI-Technik. Auf diese Veröffentlichung wird vollinhaltlich Bezug
30 genommen.

Nach einer Signalanregung wird dessen Relaxationsverhalten in

äquidistanten Zeitabständen T_E aufgezeichnet. Dies wird mit einem zeitlichen Abstand von T_R Sekunden mehrfach wiederholt. In einem solchen Experiment bildet das Signal eines jeden Voxels ein 2-dimensionales Feld mit den Echozeiten T_E in der einen Richtung (DTE) und den Wiederholungen im Abstand T_R in der anderen Richtung (DTR). Die Relaxation sei als monoexponentiell vorausgesetzt, $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$, mit einem Hardware-abhängigen Rauschen g , das wir in beiden Domänen, DTE und DTR, als weiß ansehen können. Die Werte S_0 und T_2^* sind konstant in DTE, aber variieren in DTR: S_0 etwa durch Hardware-Instabilitäten oder Blutflußeffekte und T_R etwa aufgrund der Probanden-Stimulation. Variationen in T_2^* zeigen Änderungen im lokalen Blutfluß. Für relativ kleine Änderungen ΔS_0 und ΔT_2^* lassen sich die Signaländerungen wie folgt formulieren:

$$\frac{\Delta S}{S_0} = \left\{ \left[\left(\frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left(\frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left(\frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}, \quad [1]$$

wo $\langle A \rangle$ and $\sigma(A)$ dem Mittelwert und der Standardabweichung einer Größe A in DTR entsprechen. Eine weitere Analyse hängt von der aktuellen Größe der verwendeten Terme in [1] ab. Es ist zweckmäßig, daß für die experimentellen Bedingungen ΔS_0 sowohl in den Ruhe- als auch in den Aktivierungsphasen vernachlässigbar ist (ausgenommen im sagitalen Sinus). Die Größen $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ werden wie folgt bestimmt: (i) Anpassen des über die DTR gemittelten Signals an den monoexponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von DTE zur Bestimmung von S_0 und T_2^* ; (ii) Berechnung von $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ für jedes Voxel und jedes T_E und Mittelung dieser Werte

über die interessierende Region (ROI); (iii) Anpassen von [1] mit $\Delta S_0 = 0$ an diese Werte als Funktion von T_E . Dies ist möglich, weil sich lokale Gehirnaktivierung in einem Anstieg von T_2^* zeigt, der eine charakteristische T_E -Abhängigkeit, proportional zu $T_E e^{-T_E/T_2^*}$ aufweist, wogegen der Beitrag des weißen Rauschens nicht von T_E abhängt (s. Abbildungen). Die T_E -Abhängigkeit des Signals außerhalb des Gehirns wird durch eine Konstante genähert. Als Validierung dieser Methode wird der Beitrag weißen Rauschens mit dem Rauschen außerhalb des Gehirns verglichen, unter Beachtung, daß $\sigma(g)$ außerhalb des Gehirns reduziert ist. Für eine Gauß-Verteilung beträgt dieser Reduktionsfaktor 0.6028.

Visuelle Stimulationsexperimente an 4 gesunden Personen wurden durchgeführt auf einem Siemens Vision-1,5-Tesla-Scanner. Mit einer Mehrschicht-Turbo-PEPSI-Sequenz wurden 12 EPI-Bilder (Matrixgröße: 64 x 32 Pixel, Pixelgröße: 3 x 6 mm²) eines einzelnen FID, 90° Flipwinkel zu Echozeiten von 12 bis 228 ms akquiriert. Eine konventionelle Korrelationsanalyse mittels des Softwarepakets Stimulate wurde durchgeführt unter Verwendung eines Boxcar-Referenzvektors.

Fig. 4 zeigt ΔS aus verschiedenen Voxeln gemittelt über einige wenige ROIs als Funktion von T_E für 2 repräsentative Personen. Die Variabilitäten aller Werte über ROIs waren klein (10-20%). Die ROIs lagen im visuellen Kortex (vc), im Motor-Kortex (mc), in der weißen Substanz (wm) und außerhalb des Gehirns unter Umgehung von als Geisterbildern (out) bezeichneten Bereichen außerhalb des Gehirns. Die Filterergebnisse von [1] sind in der Tabelle zusammengefaßt, wo den abgekürzten ROI-Bezeichnungen die Anzahl der Voxel

eingeklammert folgt, ist der mittlere Korrelationskoeffizient über eine ROI, $\sigma(g)$ der ROI außerhalb des Gehirns normalisiert auf das mittlere S_0 der inneren ROIs und die Fehler in allen Werten sind definiert als eine

5 Standardabweichung.

Tabelle 1

ROI	ξ	$\sigma(\Delta T_2^*)/T_2$ (%)	$\sigma(g)/S_0$ (%)
vc(20)	0.62 ± 0.21	4.3 ± 0.1	0.75 ± 0.05
mc(20)	-0.11 ± 0.14	0.26 ± 0.16	0.79 ± 0.05
wm(21)	-0.009 ± 0.19	-0.001 ± 51	0.93 ± 0.07
out(21)	-0.19 ± 0.11	not fitted	0.66 ± 0.01
vc(28)	0.67 ± 0.12	3.6 ± 0.1	0.42 ± 0.07
mc(32)	-0.22 ± 0.14	0.6 ± 0.8	0.72 ± 0.06
wm(32)	-0.29 ± 0.06	0.4 ± 1.2	0.64 ± 0.06
out(38)	-0.12 ± 0.25	not fitted	0.45 ± 0.01

10 Bei allen Personen war der Wert von $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ in den aktivierten Voxeln signifikant erhöht, wogegen es in den nicht-aktivierten Voxeln zu keiner signifikanten Abweichung von 0 kam. Daher ist dieser Wert deterministisch mit einer vernachlässigbaren stochastischen Komponente.

15

Folglich kann $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ ebenso gut als Indikator für regionale Gehirnaktivität benutzt werden wie Korrelationskoeffizienten einer konventionellen Korrelationsanalyse. Im Gegensatz zu letzter, zeigt

20 $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ aber für jeden beliebigen Stimulationsverlauf Gehirnaktivität an, so daß eine Kenntnis eines Paradigmas nicht erforderlich ist. Die geringe Variabilität dieses Wertes über die ROIs läßt vermuten, daß die Ergebnisse für individuelle Voxel ähnlich zu den hier präsentierten sind.

25 Dies erlaubt die Erstellung von $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ -Maps. Das Niveau

des T_E -unabhängigen weißen Rauschens liegt sehr niedrig, was vermuten läßt, daß es von der Hardware herrührt. Das S_0 -Rauschen ist so klein, daß eine genauere Untersuchung des S_0 -Rauschens wegen vorhandenem weißen Rauschen schwierig ist.

5

Die Erfindung sieht eine Methode zur Unterscheidung zwischen einer Aktivierung, insbesondere einer Hirnaktivierung, und Rauschen vor, wobei keine Korrelationsanalyse erforderlich ist. Selbstverständlich kann die Erfindung auch in

10 Kombination mit einer Korrelationsanalyse, wie beispielsweise einer Berechnung von Korrelationskoeffizienten, Z-Scores, oder einer Anwendung des t-Tests, eingesetzt werden, um auf diese Weise aufgefundene Ergebnisse zu überprüfen. Eine Korrelationsanalyse mit zwei verschiedenen Messungen, von
15 denen eine mit Stimulation und die andere ohne Stimulation erfolgt, ist jedoch nicht erforderlich. Eine Einbeziehung einer Korrelationsanalyse, bei der Korrelationskoeffizienten zwischen dem Zeitverlauf der Stimulation („Referenzvektor“) und Signaländerungen in Pixeln des Bildes ermittelt werden,
20 kann jedoch zu Vergleichszwecken herangezogen werden.

Hierbei aufgefundene hohe Werte des Korrelationskoeffizienten können als Aktivitätsindikator betrachtet und beispielsweise bei einer graphischen Wiedergabe der Meßdaten in
25 Schichtbildern oder Volumenbildern als zusätzliche Information wiedergegeben werden.

Die Erfindung eignet sich insbesondere für Einsätze in Gebieten, in denen komplizierte Aktivierungen erfolgen.

30 Deshalb ist das erfindungsgemäße Verfahren und der erfindungsgemäße Computer insbesondere zur Analyse von höheren kognitiven Gehirnfunktionen wie Emotionen, Gedächtnis und Imagination geeignet.

Die Erfindung ist mit einer Vielzahl von Vorteilen verbunden. Hierzu gehört eine Optimierung der Meßempfindlichkeit für eine quantitative Messung der Relaxationszeit und der
5 qualitativen Relaxationszeitänderung. Hierdurch ist es möglich, eine Bildgebung mit höchstmöglicher Bandbreite (kürzester Kodierungszeit) für geringstmögliche räumliche Verzerrung zu verwenden und durch eine Messung einer optimalen Zahl von Kodierungen nach Signalanregung eine
10 maximale Meßempfindlichkeit zu erzielen.

Das Auswerteverfahren kann in Echtzeitmessungen eingesetzt werden, um die Relaxationsänderungen unmittelbar zu analysieren.

15

Die erfindungsgemäßen Auswertungsverfahren sind ferner besonders vielseitig. Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, eine Summation oder, was noch vorteilhafter ist, eine gewichtete Summation einzusetzen, was gegenüber
20 einer Kurvenanpassung mit einer größeren Geschwindigkeit und ohne Verlust an Meßempfindlichkeit erfolgen kann. Eine Summation, beziehungsweise eine gewichtete Summation, hat den Vorteil, daß sie ein besonders robustes Auswerteverfahren darstellt.

25

Bei allen Versuchspersonen zeigte sich eine starke Aktivierung im primären visuellen Kortex (V_1) und in benachbarten Bereichen. Die beobachteten Änderungen im mit TURBO-PEPSI gemessenen funktionalen Signal betragen bis zu 10
30 %, abhängig von der Relaxationszeit T_2^* , der Lage und von der jeweiligen Versuchsperson.

Die Anregung hat ein Maximum in der Nähe von $TE = T_2^*$. Bei

einem Vergleich von EPI und TURBO-PEPSI-Bildern mit $TE = 72,5$ ms wurden sehr ähnliche Aktivierungsbilder ermittelt.

Der Empfindlichkeitsgewinn ist insbesondere für

5 Echtzeitmessungen vorteilhaft, weil auch bei wenigen
Meßwerten eine Änderung der Relaxation wirksam ermittelt
werden kann. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch
Multiecho-Erfassung des Unterschiedssignals eine optimale
Empfindlichkeit bei verschiedenen Magnetfeldstärken erzielt
10 wird.

Außerdem ist die Erfindung sowohl bei Echo-Planar-Bildgebung
(Echo-Planar-Imaging EPI), bei phasenkodierten

Bildgebungsmethoden als auch bei spektroskopischen
15 Bildgebungsmethoden einsetzbar.

Die dargestellten Beispiele erläutern den Computer sowie das
Auswerteverfahren anhand von NMR-Messungen am menschlichen

Gehirn. Selbstverständlich können sowohl der Computer als
20 auch der Kernresonanztomograph ebenso wie das
Auswerteverfahren auch zur Untersuchung von anderen Proben
lebenden oder nicht lebenden Materials eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Computer zur Auswertung von Daten aus kernmagnetischer
5 Relaxationssignal einer Probe enthalten, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel
arbeitet, das die Daten in wenigstens zwei Anteile mit
10 einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer
Echozeit T_E separiert.
2. Computer nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß das Auswertemittel
15 die Daten in wenigstens einen Anteil separiert, der von
einer Echozeit T_E abhängt und in wenigstens einen
anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit T_E
abhängt und wobei das Auswertemittel die Signale, die
von der Echozeit T_E abhängen, als Aktivierungssignale
20 erfaßt.
- 3 Kernresonanztomograph, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß er wenigstens einen
Computer nach einem der Ansprüche 1 oder 2 enthält.
25
4. Verfahren zur Auswertung von Daten aus der
kernmagnetischer Resonanz, wobei wenigstens ein
Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h -
30 n e t, daß die Daten in wenigstens zwei Anteile mit
einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer
Echozeit T_E separiert werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß
Intensitätswerte der gemessenen Daten erfaßt und in
wenigstens zwei voneinander verschiedene Abhängigkeiten
5 von der Echozeit T_E separiert werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß ein Ausmaß
einer statistischen Variation der Intensitäten erfaßt
10 wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß eine
Standardabweichung der Intensitäten ermittelt wird.
- 15 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
daß das Relaxationssignal in wenigstens einen Anteil,
der von der Echozeit T_E abhängt und in wenigstens einen
20 Anteil, der nicht von der Echozeit T_E abhängt,
aufgeteilt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
25 daß wenigstens ein Signal ermittelt wird, das
proportional zu $T_E \exp(-T_E/T_2^*)$, ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß T_2^* mittels der
30 Formel $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$ ermittelt wird.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis
10, d a d u r c h g e k e n n -

z e i c h n e t, daß statistische Schwankungen von ΔT_2^* ermittelt werden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, d a d u r c h
5 g e k e n n z e i c h n e t, daß eine Standardabweichung $\sigma(\Delta T_2^*)$ ermittelt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h
10 g e k e n n z e i c h n e t, daß ein Quotient $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ gebildet und als Maßstab für eine Aktivität erfaßt wird.

14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis
15 13, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t, daß eine statistische Abweichung einer Startintensität S_0 ermittelt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, d a d u r c h
20 g e k e n n z e i c h n e t, daß eine Standardabweichung $\sigma(\Delta S_0)$ ermittelt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, d a d u r c h
25 g e k e n n z e i c h n e t, daß ein Quotient $\sigma(\Delta S_0)/S_0$ ermittelt wird.

17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis
30 16, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t, daß eine statistische Schwankung von einem Rauschsignal g ermittelt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t, daß eine

Standardabweichung $\sigma(g)$ von g gebildet wird.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 18, d a d u r c h g e k e n n -

5 z e i c h n e t, daß die aufgenommenen Daten in einem wenigstens zweidimensionalen Feld erfaßt werden, wobei eine Feldachse (DTE) Echozeiten T_E erfaßt und wobei eine andere Feldachse (DTR) Wiederholungen von Anregungen in einem zeitlichen Abstand von T_R
10 wiedergibt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ durch nachfolgende Schritte bestimmt werden:

- 15 (i) Anpassen von über DTR gemittelten Signalen an einen exponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von DTE und Bestimmung von S_0 und T_2^* ;
(ii) Berechnung von $\sigma(\Delta T_2^*)$ und $\sigma(g)$ für mehrere Voxel und verschiedene T_E mit anschließender Mittelung
20 dieser Werte über wenigstens eine zu untersuchende Region (ROI);
(iii) Anpassen von

$$\frac{\sigma(\Delta S)}{S_0} = \left\{ \left[\left(\frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left(\frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left(\frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}$$

25

und Ermittlung von $\sigma(\Delta S/S_0)$ als Funktion von T_E .

21. Verfahren nach Anspruch 20, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß bei Anpassen
30 von $\sigma(\Delta S)/S_0$ der Ausdruck $\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle = 0$ gesetzt wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Computer zur Auswertung von
5 Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie, wobei die
Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten.

Erfindungsgemäß wird der Computer so gestaltet, daß der
Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, das
10 die Daten in wenigstens zwei Anteile mit einer voneinander
verschiedenen Abhängigkeit von einer Echozeit T_E separiert.

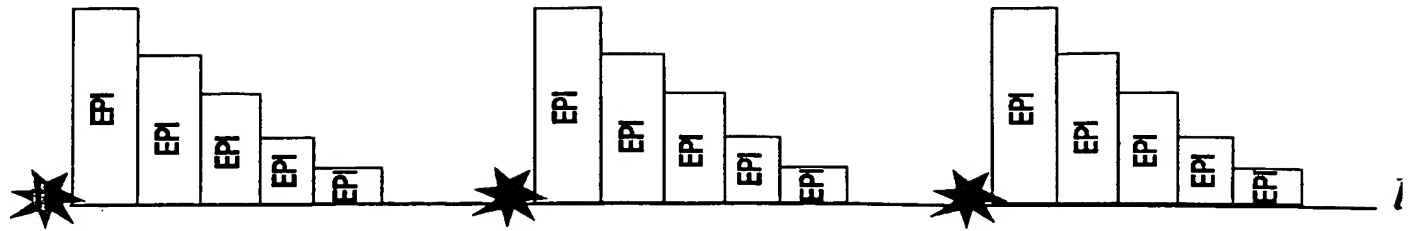


Fig.1

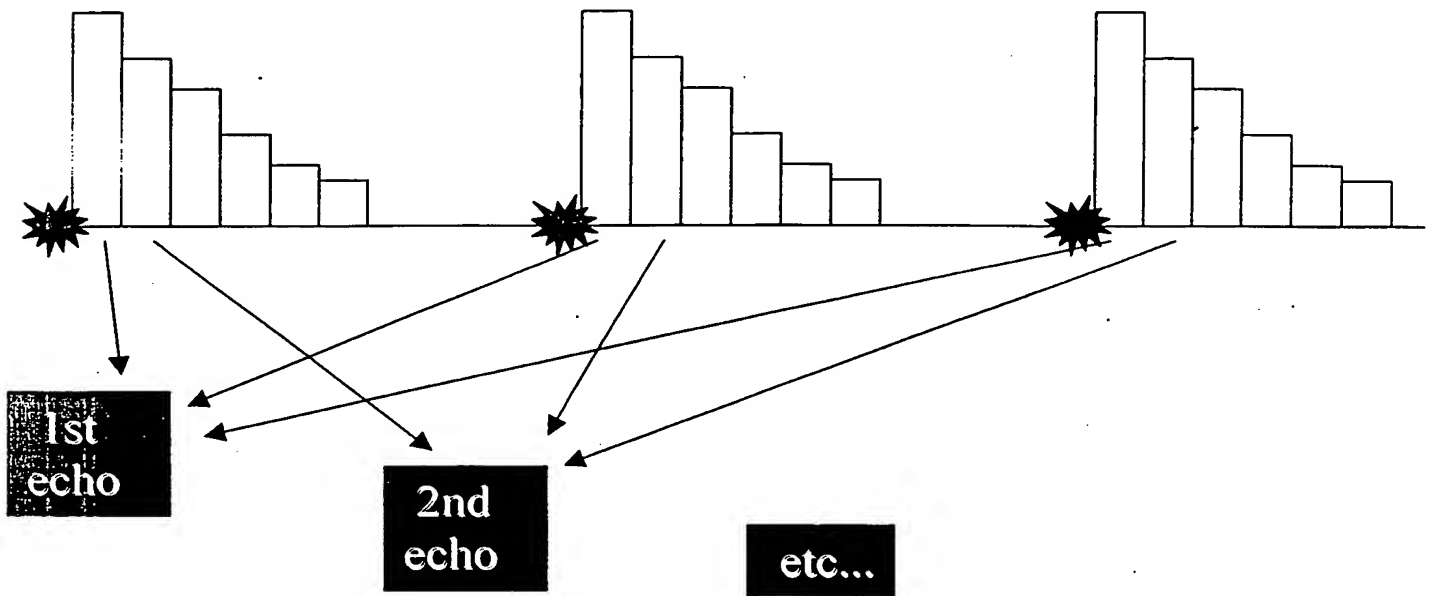


Fig. 2

$$\sigma(s) = \text{[Graph 1]} + \text{[Graph 2]} + \text{[Graph 3]}$$

TE

Fig.3

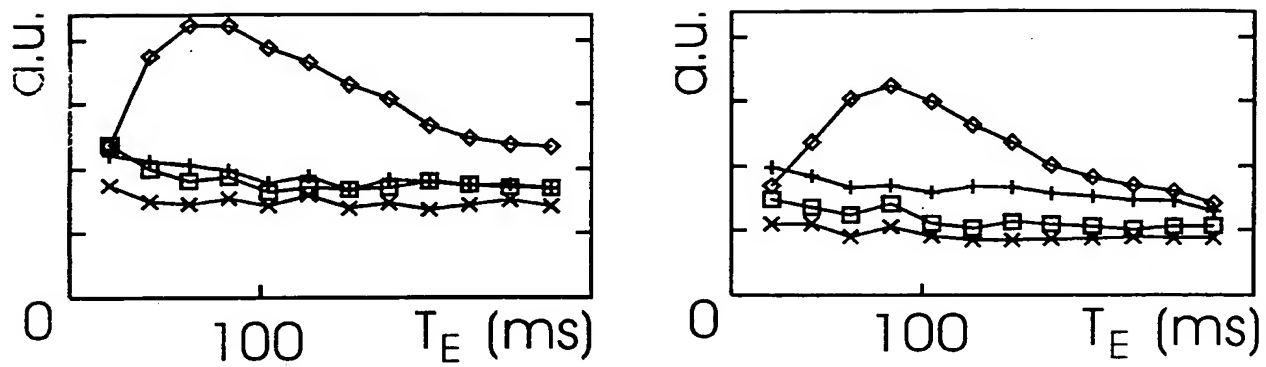


Fig. 4.

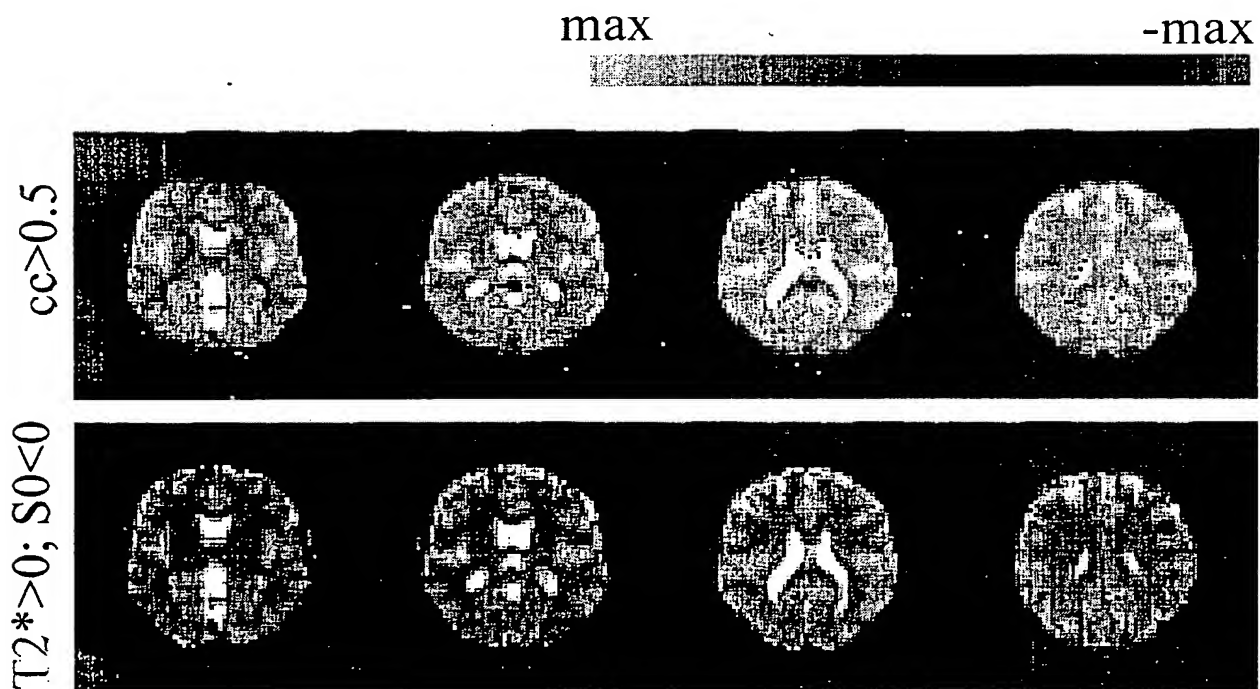


Fig. 5